

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年 10 月 13 日 (13.10.2005)

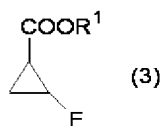
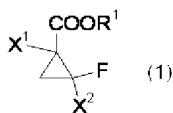
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/095322 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 67/317, 69/74 // C07B 61/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/006240
- (22) 国際出願日: 2005 年 3 月 31 日 (31.03.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-102746 2004 年 3 月 31 日 (31.03.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038234 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 10 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 佐藤 耕司 (SATO, Koji) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 今井 誠 (IMAI, Makoto) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 1,2-cis-2-FLUOROCYCLOPROPANE-1-CARBOXYLIC ESTER COMPOUND

(54) 発明の名称: 1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステル類の製造法



(57) Abstract: An industrially usable process for producing a 1,2-cis-2-fluorocyclopropane-1-carboxylic ester. The process, which is for producing a compound represented by the following general formula (3): [Chemical formula 2] (wherein R<sup>1</sup> represents C<sub>1-8</sub> alkyl, etc.), comprises reacting a compound represented by the following general formula (1): [Chemical formula 1] [wherein X<sup>1</sup> represents hydrogen, chlorine, bromine, or iodine and X<sup>2</sup> represents hydrogen, chlorine, bromine, or iodine, provided that not both of X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are hydrogen; and R<sup>1</sup> is the same as defined above] with a reducing agent represented by the formula (2): M<sup>1</sup>BH<sub>m</sub>R<sup>2</sup><sub>n</sub> (2-1) or M<sup>2</sup>(BH<sub>m</sub>R<sup>2</sup><sub>n</sub>)<sub>2</sub> (2-2) (wherein M<sup>1</sup> represents an alkali metal; M<sup>2</sup> represents an alkaline earth metal or zinc; R<sup>2</sup> represents hydrogen, etc.; and m is an integer of 1-4 and n is an integer of 0-3, provided that the sum of m and n is 4) in the presence of an aprotic polar solvent and a Lewis acid such as, e.g., a halide of an element selected among boron, magnesium, aluminum, etc.

(57) 要約: 工業的に適用可能な 1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造法の提供。下記一般式 (1): [式中、X<sup>1</sup>は、水素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し; X<sup>2</sup>は、水素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は、同時に水素原子とはならない; R<sup>1</sup>は、炭素数 1~8 のアルキル基等を示す。] で表わされる化合物に、非プロトン性極性溶媒、並びにホウ素、マグネシウム、アルミニウム等から選ばれる原子のハロゲン化物等のルイス酸の存在下に、式 (2): M<sup>1</sup>BH<sub>m</sub>R<sup>2</sup><sub>n</sub> (2-1) 又は M<sup>2</sup>(BH<sub>m</sub>R<sup>2</sup><sub>n</sub>)<sub>2</sub> (2-2) [式中、M<sup>1</sup>はアルカリ金属原子を示し、M<sup>2</sup>はアルカリ土類金属原子又は亜鉛原子を示し; R<sup>2</sup>は水素原子等を示し; m は 1~4 の整数、n は 0~3 の整数を示し、かつ m と n との和は 4 である。] で表わされる還元剤を反応させる、下記一般式 (3): [式中、R<sup>1</sup>は式 (1) において定義したとおりである。] で表わされる化合物の製造方法。

## 明 細 書

### 1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステル類の製造法

#### 技術分野

- [0001] 本発明は、医薬及び農薬として優れたキノロン化合物の製造中間体として有用なフルオロシクロプロパン類の製造方法に関する。

#### 背景技術

- [0002] ニューキノロン系の合成抗菌薬の中で、1, 2-シス-2-フルオロシクロプロピル基を1位の置換基として有するキノロン誘導体は、強い抗菌活性と高い安全性を兼ね備えており、優れた合成抗菌剤として期待されている。1, 2-シス-2-フルオロシクロプロピル基の構築に使用される原料化合物を得るためには、1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸が使用される。この化合物は、1-クロロ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルをジメチルスルホキシド中、水素化ホウ素ナトリウム存在下で脱クロル化することによって合成される(特許文献1参照)。
- [0003] しかしながら、この脱クロル化反応は、工業的製造を想定して攪拌に攪拌羽根を使用して反応を実施すると、反応の進行に従って反応液の粘度が上昇するために攪拌効率の低下が起こり、反応速度が低下して反応終了までに数日の長時間を要するという問題点があることが判明した。また、この反応では、ジメチルスルホキシドを溶媒として使用した場合、悪臭を持つジメチルスルフィドが副生物として生成し、作業環境の悪化を招くという問題点も判明した。

特許文献1:特開平6-157418号公報

#### 発明の開示

#### 発明が解決しようとする課題

- [0004] 従って、本発明は、工業的にも適用可能な1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造方法を提供することにある。

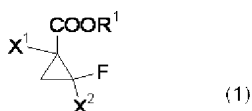
#### 課題を解決するための手段

- [0005] 本発明者らは、斯かる実情に鑑み鋭意検討を行った結果、1位又は2位にフッ素原

子以外のハロゲン原子を有する2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを、非プロトン性極性溶媒、及び触媒量の特定のルイス酸存在下に還元剤と反応させることにより、1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルが短時間で高収率かつ高選択的にしかもより低温にて得られることを見出し、本発明を完成させた。

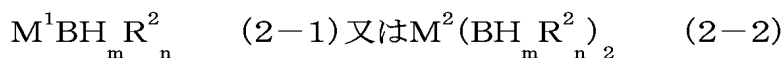
すなわち、本発明は、下記一般式(1)：

[0006] [化1]



[0007] [式中、X¹は、水素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し；X²は、水素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示すが、X¹及びX²は、一方が塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子から選ばれる原子であるときは、他方は水素原子であり、かつX¹及びX²は、同時に水素原子とはならない；R¹は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数2～8のアルケニル基又は炭素数7～26のアラルキル基を示す。]

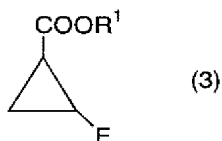
で表わされる化合物に、非プロトン性極性溶媒、並びにホウ素、マグネシウム、アルミニウム、シリコン、スカンジウム、チタン、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、ガリウム、ゲルマニウム、イットリウム、ジルコニウム、銀、カドミウム、インジウム、スズ、アンチモン、ハフニウム、鉛、ビスマス、ランタナム、セリウム及びイットリビウムから選ばれる原子のハロゲン化物並びにこれらの原子のトリフルオロメタンスルホン酸塩(トリフラート)から選ばれる、1又は2以上のルイス酸の存在下に、式(2)：



[式中、M¹はアルカリ金属原子を示し、M²はアルカリ土類金属原子又は亜鉛原子を示し；R²は水素原子、シアノ基、炭素数1～8のアシルオキシ基又は炭素数1～6のアルコキシ基を示し；mは1～4の整数、nは0～3の整数を示し、かつmとnとの和は4である。]

で表わされる還元剤を反応させることを特徴とする、下記一般式(3)：

[0008] [化2]



[0009] [式中、R¹は式(1)において定義したとおりである。]

で表わされる化合物の製造方法を提供するものである。

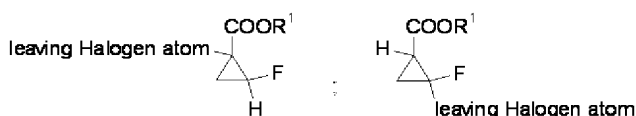
### 発明の効果

[0010] 本発明の製造方法によれば、1位又は2位にフッ素原子以外のハロゲン原子を有する2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの脱ハロゲン化反応の反応時間を大幅に短縮して、高収率かつ高選択的に1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを得ることができる。本発明の製造方法は、ニューキノロン系抗菌剤の合成原料である1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸の製造方法として工業的に有用である。

### 発明を実施するための最良の形態

[0011] 原料である前記一般式(1)の化合物は2種類があり、一方は脱離に係るハロゲン原子(塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子)であるX¹がカルボキシエステルの結合した炭素原子(1位)上にあるもので、他方は脱離に係るハロゲン原子であるX²がフッ素原子の結合した炭素原子(2位)上にあるものである。X¹及びX²は、一方が脱離に係るハロゲン原子であるとき、他方が水素原子となる。さらに、両方が水素原子となることはなく、両方が脱離に係るハロゲン原子となることもない。X¹及びX²は、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示すが、塩素原子が好ましい。2種類の一般式(1)の化合物は、具体的には次の2種類である。

[0012] [化3]



[0013] R¹で示される炭素数1~8のアルキル基としては、直鎖、分岐鎖又は環状鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イ

ソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

炭素数2～8のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基、1, 1-ジメチルアリル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、4-ペンテニル基、ヘキセニル基、オクテニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。

炭素数6～12のアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。このアリール基は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1～6のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、前記記載のハロゲン原子、アミノ基、水酸基、カルボキシ基等で置換されてもよい。置換基の位置及び数は特に制限されないが、置換基の数は1～3が好ましい。

炭素数7～26のアラルキル基とは、上記記載の炭素数6～12のアリール基と上記記載の炭素数1～6のアルキル基とから構成されるアラルキル基を示す。このようなアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基等が挙げられ、ベンジル基が好ましい。アラルキル基を構成するアリール基は、前記記載の置換基によって置換されてもよい。

上記R<sup>1</sup>の中で、炭素数1～8のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基又はtert-ブチル基がより好ましく、tert-ブチル基が特に好ましい。

[0014] 式(1)の化合物はいずれも公知の方法に従って製造することができる。例えば、特開平5-301827号公報に記載の方法に準じて、1-クロロ-シクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸-1-tert-ブチルエステルから簡便に合成できる。化合物(1)の2位のフッ素原子と1位のカルボン酸部分の配置は、シクロプロパン環の面の同じ側に存在するもの(本明細書において、以下、「シス体」という。)と異なる側に存在するも

の(以下、「トランス体」という。)の2種がある。

[0015] 本発明においては、式(2)の還元剤と、ルイス酸と、非プロトン性極性溶媒との三種を組み合わせて使用することが重要であり、これらのうち一種が欠けても、短時間で高収率かつ高選択的に式(3)の化合物は得られない。例えば、ルイス酸を用いない場合には、後記比較例1及び2に示すように収率が低い。また、非プロトン性極性溶媒以外の溶媒を用いた場合も、比較例3～11に示すように、ほとんど反応が進行しないか、又は収率及び選択率が低い。このように非プロトン性極性溶媒を用いた場合に、本反応が短時間かつ高収率が進行するので、非プロトン性極性溶媒は、単に反応溶媒として機能しているのではなく、還元的脱ハロゲン化反応に直接作用していると考えられる。

[0016] 本発明で使用されるルイス酸としては、ホウ素、マグネシウム、アルミニウム、シリコン、スカンジウム、チタン(IV)、クロム(II、III又はIV)、マンガン、鉄(II又はIII)、コバルト、ニッケル、銅(I又はII)、亜鉛、ガリウム、ゲルマニウム、イットリウム、ジルコニウム、銀、カドミウム、インジウム、スズ(II又はIV)、アンチモン(III又はIV)、ハフニウム、鉛、ビスマス、ランタナム、セリウム、及びイッテルビウムから選ばれる原子のハロゲン化物、並びにこれらの原子のトリフルオロメタンスルホン酸塩(トリフラート)が挙げられる。当該ハロゲン化物の中では、塩化物が好ましく、塩化アルミニウム、塩化シラン、塩化スカンジウム、塩化クロム、塩化マンガン、塩化鉄(II又はIII)、塩化コバルト、塩化ニッケル、塩化銅(I又はII)、塩化ゲルマニウム、塩化ジルコニウム、塩化銀、塩化インジウム、塩化スズ(II)、塩化アンチモン(III)、塩化鉛、塩化ビスマス又は三フッ化ホウ素エーテル錯体がより好ましく、塩化アルミニウム、塩化鉄(II)、塩化コバルト、塩化鉛、塩化銀又は塩化インジウムが特に好ましい。当該トリフラートの中では、スカンジウムトリフラート、銅トリフラート、銀トリフラート、スズトリフラート又はハフニウムトリフラートが好ましく、スカンジウムトリフラート、銀トリフラート又はハフニウムトリフラートが特に好ましい。これらのルイス酸は水和物でもよい。また、これらのルイス酸は溶媒と錯体を形成してもよい。さらにこれらのルイス酸は、選択されたものを単独で使用してもよいが、2種以上を選択して組み合わせて使用してもよい。

[0017] ルイス酸の使用量は、特に制限されないが、式(1)の化合物に対して、0.01～10

0モル%が好ましく、0.1～10モル%が特に好ましい。

[0018] 本発明で使用する還元剤は、前記式(2-1)又は(2-2)で表わされる金属水素化ホウ素化合物である。式(2-1)におけるアルカリ金属原子としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等が挙げられ、式(2-2)におけるアルカリ土類金属原子としては、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム等が挙げられる。また、亜鉛も好適に使用することができる。これらの金属原子のうちで、リチウム、ナトリウム、カルシウム又は亜鉛が好ましく、より好ましくはリチウム、ナトリウム又は亜鉛、特にナトリウムが好ましい。さらに、前記式(2-1)又は(2-2)においてnが1以上の整数を示す場合、当該金属水素化ホウ素化合物は、シアノ基、炭素数1～8のアシルオキシ基及び炭素数1～6のアルコキシ基から選ばれる置換基 $R^2$ を有する。置換基 $R^2$ としては、シアノ基又は炭素数1～8のアシルオキシ基が好ましい。炭素数1～8のアシルオキシ基としては、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチルオキシ基、バレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ベンジルカルボニルオキシ基、トリフルオロアセチルオキシ基等を挙げることができる。炭素数1～6のアルコキシ基としては、前記記載のものを挙げることができる。

[0019] このような金属水素化ホウ素化合物としては、具体的には、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム又は水素化アルコキシホウ素ナトリウムが挙げられ、水素化ホウ素ナトリウムが特に好ましい。水素化アルコキシホウ素ナトリウムのアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-ブトキシ基等の炭素数1～6のものが好ましい。

[0020] なお、これらの金属水素化ホウ素化合物は、市販のものを使用することができる。また、これらの金属水素化ホウ素化合物の多くは、水素化ホウ素ナトリウムと金属化合物やシアノ化合物とから容易に調製することができるため、用事調製したものを使用してもよい。水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等がその例である。本発明において、このような用事調製した金属水素化ホウ素化合物を使用する場合には、先ず、金属水素化ホウ素化合物を調製し、その後この反応混合物に式(1)の化合物を加えることが望ましい。

[0021] 還元剤の使用量は、式(1)の化合物1モルに対して、1.1～3倍モルが好ましく、1

・ 5～2倍モルが特に好ましい。

[0022] 本発明の製造方法は、前記の如く、非プロトン性極性溶媒として知られる溶媒の存在下に実施することが必要である。このような非プロトン性極性溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド(DMAc)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)等のアミド系溶媒; 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU)等の環状ウレア系溶媒; アセトニトリル、酢酸エステル類を挙げることができる。これらのうちでは、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒又は酢酸エステル類が好ましい。より好ましくはアミド系溶媒又は環状ウレア系溶媒であり、例えば、N, N-ジメチルアセトアミド(DMAc)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU)を挙げることができる。これらのうちでは特にアミド系溶媒が好ましく、N, N-ジメチルアセトアミド(DMAc)が特に好ましい。

式(1)の化合物のうち、脱離に係るハロゲン原子がカルボキシル基が結合する炭素原子に結合した化合物であるときは酢酸エステル類を使用することができる。

これらの非プロトン性極性溶媒は単独又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

さらに、本反応に必要な量の上記の非プロトン性極性溶媒が確保されているのであれば、反応溶媒としてこれ以外の溶媒を選択して使用することもできる。このような溶媒としては非プロトン性溶媒が好ましく、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロプルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類; シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類を使用することができる。

[0023] 非プロトン性極性溶媒の使用量は、式(1)の化合物に対して、1～20倍(v/w)が好ましく、3～10倍(v/w)が特に好ましい。ここに示した溶媒の量の一部は先に示した非プロトン性溶媒と置き換えることができる。

[0024] 反応温度は、0～60℃が好ましく、0～40℃が特に好ましい。また、反応に際して発熱量が多い場合には冷却下に実施してもよい。



[0025] 反応終了後、式(3)の化合物は、通常実施される方法に従って反応混合物より採取される。例えば、分液操作により無機物を水層へ分離して除き、有機層の溶媒を留去することにより得られる。得られた目的物は、必要に応じて蒸留、クロマトグラフィー等によりさらに精製することができる。

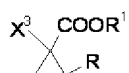
[0026] 本発明の製造方法によれば、式(1)の化合物のシス体とトランス体の混合物から、式(3)の化合物のシス体／トランス体が80.3／19.7～97／3の範囲で生成し、式(3)の化合物のシス体を高選択的に製造できる。本発明の製造方法によれば式(1)の化合物のうちの不要のトランス体をシス体に転換して必要な異性体である式(3)の化合物のシス体の含量を増加させて得ることができる。しかも、反応は短時間で完了でき、工業的に有利に目的物が得られる。

[0027] 本発明の方法を実施するに当たり、前記式(2)の還元剤及び特定のルイス酸を式(1)の化合物に加える順序としては特に制限がなく、いずれの試薬をいずれの順序で加えても脱ハロゲン化反応を進行させることができる。

[0028] ニューキノロン系合成抗菌剤の合成中間体となる1,2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸は、本発明の製造方法によって得られた式(3)の化合物を一般的な方法により加水分解して2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸に導いた後、再結晶、スラリー、光学分割等することにより容易に製造できる。

[0029] 以上述べた本発明の方法は、式(1)で示される化合物の代わりに一般式(4)：

[0030] [化4]



(4)

[0031] [式中、 $R^1$ は、先の定義と同じであり； $R$ は、水素原子、又は $COOR^2$ を示し； $R^2$ は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数2～8のアルケニル基又は炭素数7～26のアラルキル基を示し； $X^3$ は、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。]

で示される化合物についても適用でき、これによって式(5)で示される化合物：

[0032] [化5]



(5)

[0033] [式中、R<sup>1</sup>及びRは前記と同じ。]

を得ることができる。

式(4)で示される化合物において、R<sup>1</sup>は式(1)の化合物の場合と同様であり、同じ内容として考えればよく、またRが-COOR<sup>2</sup>となったときのR<sup>2</sup>もこれと同様である。

[0034] 本発明の方法においては、リン化合物を添加することで前記のルイス酸の活性化をさせることができる。このようなリン化合物としては前記のルイス酸とコンプレックスを形成できるものであればよいが、例えば、トリフェニルフォスフィン、1, 2-ビス(ジフェニルフォスフィン)エタン、1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィン)フェロセン、N, N'-ビス(サリシリデン)エチレンジアミン等を挙げることができる。このような活性化剤を添加するときには前記アミド類等の非プロトン性極性溶媒を添加しなくとも脱ハロゲン化が進行する。

### 実施例

[0035] 次に本願発明を実施例と参考例により詳細に説明するが、本願発明はこれらに限定されるものではない。

[0036] 以下の略称は、対応する溶媒及び基を示す。

NMP: N-メチル-2-ピロリドン

DMAc: N, N-ジメチルアセトアミド

DMI: 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン

DMPU: 1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン

THF: テトラヒドロフラン

MTBE: メチル-tert-ブチルエーテル

OTf: トリフルオロメタンスルホン酸塩

[0037] 実施例1 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造  
室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(8.75g、231.21mmol)をNMP(95mL)に攪

拌羽根にて攪拌しながら溶解後、その溶液に化合物(1a):1-クロロ-2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(シス/トランス=62/38)(以下、「化合物(1a)」という。)(30g、154.14mmol)のNMP溶液(20mL)を加えた。氷冷下、反応液に塩化コバルト・6水和物(1.1g、4.62mmol)のNMP溶液(35mL)を徐々に加えた。滴下終了後、室温で30分間、40℃で3時間攪拌羽根で攪拌した。反応終了後、同温度で反応液に水(120mL)を加え、次いで5規定塩酸(30mL)を加えた。さらに、反応液にトルエンを加えて抽出し、得られたトルエン層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、標題化合物24.3g(収率98%)を含むトルエン溶液を得た。収率は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって決定した(以下、同様。)

HPLC分析条件;カラム:MERCK Chromorith Performance RP-18 100-4.6mm、移動相:pH4.2リン酸緩衝液/アセトニトリル=70/30、流速:1.0 mL/min、検出波長:220nm。

また、ガスクロマトグラフィー(GS)の分析の結果、シス/トランス=94/6であった。

GS分析条件;検出器:FDI、column Glscience NEUTRA BOND-5、30m×0.25mm、試料気化室温度:250℃、検出部温度:250℃、キャリアーガス:窒素(80kPa)、水素(60kPa)、空気(50kPa)。

[0038] 実施例2 2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(8.75g、231.21mmol)をNMP(95mL)に攪拌羽根にて攪拌しながら溶解後、その溶液に化合物(1a)(30g、154.14mmol)のNMP溶液(15mL)を加えた。氷冷下、反応液に塩化インジウム(340.9mg、1.54mmol)のNMP溶液(40mL)を徐々に加えた。滴下終了後、室温で18時間攪拌羽根で攪拌した。反応終了後、同温度で反応液に1規定塩酸(150mL)を加えた。反応液にトルエンを加えて抽出し、得られたトルエン層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、標題化合物21.0g(収率85%)を含むトルエン溶液を得た。ガスクロマトグラフィーの分析の結果、シス/トランス=93/7であった。

[0039] 実施例3～27 2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造

ルイス酸を変える以外は化合物(1a)500mgを用い、反応温度50℃にて実施例1

と同様にして標題化合物を製造した。結果を表1に示す。

[0040] [表1]

実施例	ルイス酸(0.1mol eq.)	反応時間(h)	化合物(3a)の収率(%)	シス/トランス
3	$\text{AlCl}_3$	5	87	92/8
4	$\text{PdCl}_2$	22	73	90/10
5	$\text{FeCl}_2$	4	89	91/9
6	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	5	76	91/9
7	$\text{AgCl}$	6	74	91/9
8	$\text{PdCl}_2$	6	85	91/9
9	$\text{SiCl}_4$	7	81	90/10
10	$\text{SnCl}_2$	18	73	91/9
11	$\text{Sn}(\text{OTf})_2$	18	72	90/10
12	$\text{CuCl}$	22	79	92/8
13	$\text{CuCl}_2$	22	86	91/9
14	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	22	84	90/10
15	$\text{ZrCl}_4$	24	61	93/7
16	$\text{FeCl}_3$	21	86	91/9
17	$\text{SbCl}_3$	22	77	91/9
18	$\text{BiCl}_3$	22	77	91/9
19	$\text{MnCl}_2$	22	67	91/9
20	$\text{ScCl}_3$	24	59	92/8
21	$\text{NiCl}_2$	18	77	92/8
22	$\text{CrCl}_3$	21	66	92/8
23	$\text{CoCl}_2$	1	96	91/9
24	$\text{GeCl}_4$	21	79	90/10
25	$\text{AgOTf}$	22	80	91/9
26	$\text{Hf}(\text{OTf})_4$	22	60	91/9
27	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	9	79	93/7

[0041] 実施例28 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(8.75g、231.21mmol)をDMAc(95mL)に攪拌羽根にて攪拌しながら溶解後、その溶液に化合物(1a)(30g、154.14mmol)のDMAc溶液(15mL)を加えた。氷冷下、反応液に塩化コバルト・6水和物(183mg、0.77mmol)のDMAc溶液(40mL)を徐々に加えた。滴下終了後、同温度で1時間30分、室温で30分、40℃で1時間30分間攪拌羽根で攪拌した。反応終了後、同温度で反応液に1規定塩酸(150mL)を加えた。反応液にトルエンを加えて抽出し、得られたトルエン層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、標題化合物24.7g(

収率100%)を含むトルエン溶液を得た。ガスクロマトグラフィーにて分析したところ、シス/トランス=92.5/7.5であった。

[0042] 実施例29～32 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造

ルイス酸を変える以外は化合物(1a)500mgを用い、反応温度50℃にて実施例28と同様にして標題化合物を製造した。結果を表2に示す。

[0043] [表2]

実施例	ルイス酸(0.03mol eq.)	反応時間(h)	化合物(3a)の収率(%)	シス/トランス
29	InCl <sub>3</sub>	5	87	92/8
30	InCl <sub>3</sub> ・4H <sub>2</sub> O	5	88	93/7
31	CoCl <sub>2</sub>	1	98	92/8
32	BF <sub>3</sub> ・Et <sub>2</sub> O	6	89	94/6

[0044] 実施例33 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(146.0mg、3.86mmol)をDMI(1mL)に攪拌しながら溶解後、その溶液に化合物(1a)(500mg、2.57mmol)のDMI溶液(0.5mL)を加えた。氷冷下、反応液に塩化コバルト・6水和物(18.3mg、0.08mmol)のDMI溶液(1mL)を徐々に加えた。滴下終了後、40℃で20時間攪拌した。反応終了後、同温度で反応液に1規定塩酸(2.5mL)を加えた。反応液にトルエンを加えて抽出し、得られたトルエン層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、標題化合物329.3mg(収率80%)を含むトルエン溶液を得た。ガスクロマトグラフィーの分析の結果、シス/トランス=95.5/4.5であった。

[0045] 実施例34 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(146.0mg、3.86mmol)をDMPU(1mL)に攪拌しながら溶解後、その溶液に化合物(1a)(500mg、2.57mmol)のDMPU溶液(0.5mL)を加えた。氷冷下、反応液に塩化コバルト・6水和物(18.3mg、0.08mmol)のDMPU溶液(1mL)を徐々に加えた。滴下終了後、40℃で20時間攪拌し

た。反応終了後、同温度で反応液に1規定塩酸(2.5mL)を加えた。反応液にトルエンを加えて抽出し、得られたトルエン層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、標題化合物300.4mg(収率73%)を含むトルエン溶液を得た。ガスクロマトグラフィーの分析の結果、シス/トランス=97/3であった。

[0046] 実施例35 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(340.3mg、9.0mmol)を酢酸エチル(1mL)に攪拌しながら溶解後、その溶液に化合物(1a)(500mg、2.57mmol)の酢酸エチル(0.5mL)を加えた。氷冷下、反応液に塩化コバルト・6水和物(18.3mg、0.08mmol)の酢酸エチル溶液(1mL)を徐々に加えた。滴下終了後、40℃で40時間攪拌した。反応終了後、同温度にて反応液に1規定塩酸(2.5mL)を加えた。反応液にトルエンを加えて抽出し、得られたトルエン層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、標題化合物362.1mg(収率88%)を含むトルエン溶液を得た。ガスクロマトグラフィーの分析の結果、シス/トランス=80.3/19.7であった。

[0047] 比較例1 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造

塩化コバルト・6水和物を添加せず、かつ化合物(1a)を加えた後、70℃で18時間攪拌羽根で攪拌する以外は実施例1と同様にして、標題化合物15.1g(収率61%)を含むトルエン溶液を得た。ガスクロマトグラフィーの分析の結果、シス/トランス=92/8であった。

[0048] 比較例2 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造

塩化コバルト・6水和物を添加せず、かつ化合物(1a)を加えた後、50℃で15時間攪拌羽根で攪拌する以外は実施例1と同様にして、標題化合物2.47g(収率10%)を含むトルエン溶液を得た。ガスクロマトグラフィーの分析の結果、シス/トランス=90/10であった。

[0049] 参考例1 1,2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸の製造

実施例2で得られた2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)(12.4g、シス/トランス=93/7)のトルエン溶液(150mL)にp-トルエンスルホン酸・1水和物(732.0mg、3.85mmol)を加え、1時間30分間加熱還流した。冷

却後、反応液に3.5規定の水酸化ナトリウム水溶液(30mL)を加え、有機層を分離した。水層に濃塩酸(6.2mL)を加え、pH1程度に調整した後、メチルtert-ブチルエーテルにて抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸(6.75g、シス/トランス=93/7)を油状物質として得た。ここに、n-ヘプタン(100mL)を加え、室温にて30分間、-15℃にて1時間30分間スラリーした。析出した結晶を濾取し、乾燥後、標題化合物を白色結晶として6.43g得た。この結晶をガスクロマトグラフィーにて分析したところ、シス/トランス=99.2/0.8であった。

[0050] 実施例36 2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸エチルエステル(3b)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(170mg、4.50mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(1.5mL)に加え溶解した後、1-クロロ-2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸エチルエステル(以下、化合物(1b)という。)(シス/トランス=95/5)(500mg、3.00mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(1.0mL)を加えた。そのままの温度にて、その溶液に塩化コバルト6水和物(3.6mg、0.015mmol)を加えた。添加終了後、40℃にて1時間攪拌した。反応終了後、HPLC移動相にて、反応液全量を50mLに希釈し、表題化合物381.3mg(収率96%)を含む溶液を得た。収率は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって決定した(以下、同様)。

HPLC分析条件;カラム:GL-Science Inertsil ODS-3V 4.6-150mm、移動相:pH7.0リン酸緩衝液/アセトニトリル=70/30、流速:1.0mL/min、検出波長:220nm。

また、ガスクロマトグラフィー(GS)にて分析の結果、シス/トランス=94/6であった。GS分析条件;検出器:FDI、カラム:GL-Science NEUTRA BOND-5、30m×0.25mm、オーブン温度:60→200℃、試料気化室温度:250℃、検出部温度:250℃、キャリアーガス:窒素(80kPa)、水素(60kPa)、空気(50kPa)。

[0051] (1b, シス体);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 4.87(1H, ddd,  $J=63.2, 6.8, 4.9\text{Hz}$ ), 4.29(2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.45(1H, ddd,  $J=23.4, 8.8, 4.9\text{Hz}$ ), 1.61(1H, ddd,  $J=12.2, 8.8, 6.8\text{Hz}$ ), 1.33(3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ).

(1b, トランス体);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 4.88 (1H, ddd,  $J=64.5, 6.8, 4.9$  Hz), 4.24 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 1.96 (1H, ddd,  $J=15.1, 8.3, 6.8$  Hz), 1.68 (1H, ddd,  $J=21.5, 8.3, 4.4$  Hz), 1.31 (3H, t,  $J=7.3$  Hz).

[0052] (3b, シス体);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 4.73 (1H, dm,  $J=63.1$  Hz), 4.20 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 1.84–1.75 (2H, m), 1.29 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.18–1.11 (1H, m).

(3b, トランス体);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 4.80 (1H, dm,  $J=63.5$  Hz), 4.14 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 2.11–2.04 (1H, m), 1.49–1.41 (1H, m), 1.27 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.34–1.24 (1H, m).

[0053] 実施例37 2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸エチルエステル(3b)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(51mg、1.35mmol)をN, N-ジメチルアセトアミド(1.5mL)に加え溶解した後、化合物(1b) (シス/トランス=6/94) (150mg、0.90mmol)のN, N-ジメチルアセトアミド溶液(1.0mL)を加えた。そのままの温度にて、その溶液に塩化コバルト6水和物(1.2mg、0.005mmol)を加えた。添加終了後、40℃にて1時間攪拌した。反応終了後、HPLC移動相にて、反応液全量を25mLに希釈し、表題化合物93.8mg (収率79%)を含む溶液を得た。収率は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって決定した (以下、同様)。

HPLC分析条件; カラム: GL-Science Inertsil ODS-3V 4.6–150mm、移動相: pH7.0リン酸緩衝液/アセトニトリル=70/30、流速: 1.0mL/min、検出波長: 220nm。

また、ガスクロマトグラフィー (GS) にて分析の結果、シス/トランス=95/5であった。GS分析条件; 検出器: FDI、カラム: GL-Science NEUTRA BOND-5、30m×0.25mm、オーブン温度: 60→200℃、試料気化室温度: 250℃、検出部温度: 250℃、キャリアーガス: 窒素(80kPa)、水素(60kPa)、空気(50kPa)。

[0054] 実施例38 2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸メチルエステル(3c)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(186mg、4.92mmol)をN, N-ジメチルアセト



アミド(1.5mL)に加え溶解した後、1-クロロ-2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸メチルエステル(以下、「化合物(1c)」という。)(シス/トランス=95/5)(500mg、3.27mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(1.0mL)を加えた。そのままの温度にて、その溶液に塩化コバルト6水和物(3.9mg、0.016mmol)を加えた。添加終了後、40℃にて1時間攪拌した。反応終了後、HPLC移動相にて、反応液全量を50mLに希釈し、表題化合物386.2mg(収率93%)を含む溶液を得た。収率は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって決定した(以下、同様)。

HPLC分析条件;カラム:GL-Science Inertsil ODS-3V 4.6-250mm、移動相:pH7.0リン酸緩衝液/アセトニトリル=70/30、流速:1.0mL/min、検出波長:220nm。

また、ガスクロマトグラフィー(GS)にて分析の結果、シス/トランス=95/5であった。GS分析条件;検出器:FDI、カラム:GL-Science NEUTRA BOND-5、30m×0.25mm、オープン温度:60→200℃、試料気化室温度:250℃、検出部温度:250℃、キャリアーガス:窒素(80kPa)、水素(60kPa)、空気(50kPa)。

[0055] (1c, シス体);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 4.88(1H, ddd,  $J=63.0, 6.8, 4.9\text{Hz}$ ), 3.85(3H, s), 2.46(1H, ddd,  $J=23.4, 8.8, 4.9\text{Hz}$ ), 1.63(1H, ddd,  $J=12.2, 8.8, 6.8\text{Hz}$ ).

(1c, トランス体);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 4.88(1H, ddd,  $J=64.5, 6.8, 4.4\text{Hz}$ ), 3.80(3H, s), 1.98(1H, ddd,  $J=16.6, 8.3, 6.8\text{Hz}$ ), 1.69(1H, dd,  $J=21.5, 8.3, 4.4\text{Hz}$ ).

[0056] (3c, シス体);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 4.73(1H, dtd,  $J=64.7, 6.4, 3.9\text{Hz}$ ), 3.74(3H, s), 1.86-1.75(2H, m), 1.21-1.12(1H, m).

(3c, トランス体);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 4.81(1H, dddd,  $J=64.0, 6.8, 3.4, 1.5\text{Hz}$ ), 3.69(3H, s), 2.09(1H, dddd,  $J=17.3, 10.5, 6.8, 3.4\text{Hz}$ ), 1.47(1H, dddd,  $J=21.4, 10.5, 6.8, 3.4\text{Hz}$ ), 1.32(1H, dq,  $J=6.8, 1.3\text{Hz}$ ).

[0057] 実施例39 2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸メチルエステル(3c)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(112mg、2.96mmol)をN, N-ジメチルアセトアミド(1.5mL)に加え溶解した後、化合物(1c) (シス/トランス=2/98) (300mg、1.97mmol)のN, N-ジメチルアセトアミド溶液(1.0mL)を加えた。そのままの温度にて、その溶液に塩化コバルト6水和物(2.8mg、0.010mmol)を加えた。添加終了後、40℃にて1時間攪拌した。反応終了後、HPLC移動相にて、反応液全量を50mLに希釈し、表題化合物232.7mg(収率69%)を含む溶液を得た。収率は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって決定した(以下、同様)。

HPLC分析条件;カラム:GL-Science Inertsil ODS-3V 4.6-250mm、移動相:pH7.0リン酸緩衝液/アセトニトリル=70/30、流速:1.0mL/min、検出波長:220nm。

また、ガスクロマトグラフィー(GS)にて分析の結果、シス/トランス=95/5であった。GS分析条件;検出器:FDI、カラム:GL-Science NEUTRA BOND-5、30m×0.25mm、オーブン温度:60→200℃、試料気化室温度:250℃、検出部温度:250℃、キャリアーガス:窒素(80kPa)、水素(60kPa)、空気(50kPa)。

[0058] 実施例40 2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(243mg、6.43mmol)をN, N-ジメチルアセトアミド(1.5mL)に加え溶解した後、2-クロロ-2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(シス/トランス=57/43)(以下、「化合物(1d)」という。)(500mg、2.57mmol)のN, N-ジメチルアセトアミド溶液(1.0mL)を加えた。そのままの温度にて、その溶液に塩化コバルト(33.4mg、1.54mmol)を加えた。添加終了後、50℃にて14時間攪拌した。反応終了後、HPLC移動相にて、反応液全量を50mLに希釈し、表題化合物344.6mg(収率84%)を含む溶液を得た。収率は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって決定した(以下、同様)。

HPLC分析条件;カラム:GL-Science Inertsil ODS-3V 4.6-150mm、移動相:pH7.0リン酸緩衝液/アセトニトリル=50/50、流速:1.0mL/min、検出波長:220nm。

また、ガスクロマトグラフィー(GS)にて分析の結果、シス/トランス=67/33であつ

た。GS分析条件;検出器:FDI、カラム:GL—Science NEUTRA BOND—5、30m×0.25mm、オーブン温度:60→200℃、試料気化室温度:250℃、検出部温度:250℃、キャリアーガス:窒素(80kPa)、水素(60kPa)、空気(50kPa)。

[0059] 化合物(1d)は通常行なわれる方法に従って得た。すなわち、1-クロロ-2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸エチルエステル(化合物(1b))を、アルカリ条件下で加水分解してカルボン酸化合物に変換した後、このカルボン酸化合物をt-ブタノール/塩化メチレン中で硫酸触媒の存在下にエステル化を行なって得た。

[0060] (1d, シス体);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 2.39(1H, ddd,  $J=10.1, 7.9, 1.1\text{Hz}$ ), 2.08(1H, ddd,  $J=32.0, 16.0, 8.0\text{Hz}$ ), 1.93–1.86(1H, m), 1.47(9H, s)

(1d, トランス体);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 2.55(1H, ddd,  $J=17.9, 9.6, 7.3\text{Hz}$ ), 1.90(1H, ddd,  $J=16.9, 9.3, 6.3\text{Hz}$ ), 1.93–1.86(1H, m), 1.48(9H, s)

[0061] (3a, シス体);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 4.68(1H, ddt,  $J=66.2, 10.9, 3.5\text{Hz}$ ), 1.75–1.65(2H, m), 1.48(9H, s), 1.08–1.02(1H, m).

(3a, トランス体);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 4.74(1H, ddt,  $J=64.3, 9.6, 1.7\text{Hz}$ ), 2.03–1.94(1H, m), 1.44(9H, s), 1.42–1.32(1H, m).

[0062] 実施例41～49 2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造

ルイス酸を変える以外は、化合物(1d) 500mgを用いて実施例40と同様にして標題化合物を製造した。結果を表3に示す。

[0063] [表3]

実施例	ルイス酸(0.1mol eq.)	反応時間 (h)	化合物 (3a) の収率(%)	シス/トランス
41	CoBr <sub>2</sub>	15	82	66/34
42	CoI <sub>2</sub>	15	81	66/34
43	FeCl <sub>2</sub>	3	82	60/40
44	AlCl <sub>3</sub>	5	94	61/39
45	PbCl <sub>2</sub>	5	92	64/36
46	AgCl	7	93	62/38
47	InCl <sub>3</sub>	14	92	63/37
48	In(OTf) <sub>3</sub>	22	85	66/34
49	Sc(OTf) <sub>3</sub>	22	81	66/34

[0064] 比較例3～11 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造

溶媒を変える以外は、化合物(1d) 500mgを用いて実施例40と同様にして標題化合物を製造した。結果を表4に示す。

[0065] [表4]

比較例	溶媒	反応時間 (h)	化合物 (3a) の収率 (%)	シス／トランス
3	EtOH	22	7	82/18
4	2-Propanol	22	27	31/69
5	H <sub>2</sub> O	22	0	—
6	MeOH	22	0	—
7	THF	22	0	—
8	MTBE	22	0	—
9	Toluene	22	0	—
10	Cyclohexane	22	0	—
11	Heptane	22	0	—

[0066] 比較例12 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造

塩化コバルトを添加せず、かつ化合物(1a)を加えた後、実施例40と同様に実施した結果、標題化合物を170.9mg(収率42%)を含む溶液を得た。ガスクロマトグラフィーの分析の結果、シス／トランス＝71／29であった。

[0067] 実施例50 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(243mg、6.43mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(1.5mL)に加え溶解した後、化合物(1d)(500mg、2.57mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(1.0mL)を加えた。そのままの温度にて、その溶液に塩化コバルト(33.4mg、1.54mmol)を加えた。添加終了後、40℃にて21時間攪拌した。反応終了後、HPLC移動相にて、反応液全量を50mLに希釈し、表題化合物375.9mg(収率91%)を含む溶液を得た。収率は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって決定した(以下、同様)。

HPLC分析条件;カラム:GL-Science Inertsil ODS-3V 4.6-150mm、移動相:pH7.0リン酸緩衝液／アセトニトリル＝50／50、流速:1.0mL/min、検

出波長:220nm。

また、ガスクロマトグラフィー(GS)にて分析の結果、シス/トランス=96/4であった。GS分析条件;検出器:FDI、カラム:GL-Science NEUTRA BOND-5、30m×0.25mm、オープン温度:60→200℃、試料気化室温度:250℃、検出部温度:250℃、キャリアーガス:窒素(80kPa)、水素(60kPa)、空気(50kPa)。

[0068] 実施例51 シクロプロパンカルボン酸tert-ブチル(5a)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(161mg、4.25mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(1.5mL)に加え溶解した後、10℃にて、1-クロロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(以下、「化合物(4a)」という。)(500mg、2.83mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(1.0mL)を加えた。そのままの温度にて、その溶液に塩化コバルト6水和物(3.3mg、0.014mmol)を加えた。添加終了後、40℃にて21時間攪拌した。反応終了後、HPLC移動相にて、反応液全量を50mLに希釈し、表題化合物320.3mg(収率80%)を含む溶液を得た。収率は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって決定した(以下、同様)。

HPLC分析条件;カラム:GL-Science Inertsil ODS-3V 4.6-150mm、移動相:pH7.0リン酸緩衝液/アセトニトリル=50/50、流速:1.0mL/min、検出波長:220nm。

[0069] 化合物(4a)は通常行なわれる方法に従って得た。すなわち、1-クロロ-1-(テトラクロロビニル)-シクロプロパンを水/アセトニトリル/四塩化炭素中塩化ルテニウム存在下に過ヨウ素酸ナトリウムにて酸化して1-クロロシクロプロパンカルボン酸に変換した後、このカルボン酸化合物をt-ブタノール/クロロホルム中で硫酸触媒の存在下においてエステル化を行なって得た。

[0070] (4a);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1.56(2H, dd,  $J=8.2, 5.0\text{Hz}$ ), 1.46(9H, s), 1.30(2H, dd,  $J=8.3, 5.1\text{Hz}$ ).

(5a);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1.43(9H, s), 0.82-0.78(5H, m).

[0071] 比較例13 シクロプロパンカルボン酸tert-ブチル(5a)の製造

塩化コバルト6水和物を添加せず、かつ化合物(4a)を加えた後、実施例51と同様に実施した結果、標題化合物を0.0mg(収率0%)を含む溶液を得た。

## [0072] 実施例52 シクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸ジtert-ブチル(5b)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(103mg、1.81mmol)をN, N-ジメチルアセトアミド(1.5mL)に加え溶解した後、10℃にて、1-クロロシクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸ジtert-ブチル(シス/トランス=26/74)(以下、「化合物(4b)」という。)(500mg、1.81mmol)のN, N-ジメチルアセトアミド溶液(1.0mL)を加えた。そのままの温度にて、その溶液に塩化コバルト6水和物(2.4mg、0.010mmol)を加えた。添加終了後、40℃にて6時間攪拌した。反応終了後、HPLC移動相にて、反応液全量を50mLに希釈し、表題化合物418.8mg(収率96%)を含む溶液を得た。収率は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって決定した(以下、同様)。

HPLC分析条件;カラム:GL-Science Inertsil ODS-3V 4.6-150mm、移動相:pH7.0リン酸緩衝液/アセトニトリル=40/60、流速:1.0mL/min、検出波長:220nm。

また、ガスクロマトグラフィー(GS)にて分析の結果、シス/トランス=99/1であった。GS分析条件;検出器:FDI、カラム:GL-Science NEUTRA BOND-5、30m×0.25mm、オーブン温度:60→200℃、試料気化室温度:250℃、検出部温度:250℃、キャリアーガス:窒素(80kPa)、水素(60kPa)、空気(50kPa)。

[0073] 化合物(4b)は通常行なわれる方法に従って得た。すなわち、2-クロロ-2-tert-ブトキシカルボニル-1-シクロプロパンカルボン酸をtert-ブタノール/クロロホルム中で硫酸触媒の存在下でエステル化を行なって得た。

[0074] (4b, シス体);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 2.34(1H, dd,  $J=9.6, 7.7\text{Hz}$ ), 1.91(1H, dd,  $J=7.8, 6.3\text{Hz}$ ), 1.57(1H, dd,  $J=9.8, 6.3\text{Hz}$ ), 1.48(18H, s)

(4b, トランス体);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 2.52(1H, dd,  $J=9.2, 7.9\text{Hz}$ ), 1.81(1H, dd,  $J=9.3, 5.9\text{Hz}$ ), 1.73(1H, dd,  $J=7.8, 5.9\text{Hz}$ ), 1.48(18H, s)。

[0075] (5b, シス体);  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ : 1.98(1H, dd,  $J=8.2, 6.7\text{Hz}$ ), 1.43(18H, s), 1.39(1H, ddd,  $J=13.4, 6.9, 1.4\text{Hz}$ ), 1.11(1H, ddd,  $J=8.3, 4.7, 1.4\text{Hz}$ )。

(5b, トランス体);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.12 (2H, dt,  $J=6.0, 3.5\text{Hz}$ ), 1.45 (18H, s), 1.39 (2H, dt,  $J=6.1, 3.5\text{Hz}$ ).

[0076] 比較例14 シクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸ジtert-ブチル(5b)の製造

塩化コバルト6水和物を添加せず、かつ化合物(4b)を加えた後、実施例52と同様に実施した結果、標題化合物を1.3mg (収率0.3%)を含む溶液を得た。

[0077] 実施例53 シクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸ジtert-ブチル(5b)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(35.7mg, 0.944mmol)をN, N-ジメチルアセトアミド(1.5mL)に加え溶解した後、10℃にて、1-ブロモシクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸ジtert-ブチル(シス/トランス=11/89)(以下、「化合物(4c)」という。)(202mg, 0.629mmol)のN, N-ジメチルアセトアミド溶液(1.0mL)を加えた。そのままの温度にて、その溶液に塩化コバルト6水和物(0.7mg, 0.003mmol)を加えた。添加終了後、10℃にて15分間攪拌した。反応終了後、HPLC移動相にて、反応液全量を20mLに希釈し、表題化合物152.4mg (収率100%)を含む溶液を得た。収率は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって決定した(以下、同様)。

HPLC分析条件; カラム: GL-Science Inertsil ODS-3V 4.6-150mm、移動相: pH7.0リン酸緩衝液/アセトニトリル=40/60、流速: 1.0mL/min、検出波長: 220nm。

また、ガスクロマトグラフィー(GS)にて分析の結果、シス/トランス=99/1であった。GS分析条件; 検出器: FDI、カラム: GL-Science NEUTRA BOND-5、30m×0.25mm、オープン温度: 60→200℃、試料気化室温度: 250℃、検出部温度: 250℃、キャリアーガス: 窒素(80kPa)、水素(60kPa)、空気(50kPa)。

[0078] 化合物(4c)は通常行なわれる方法に従って得た。すなわち、ブロモ酢酸第三級ブチルエステルと $\alpha$ -ブロモアクリル酸第三級ブチルエステルとから、N, N-ジメチルホルムアミド中で、水素化ナトリウムを塩基として反応させて得た。

[0079] (4c, シス体);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.32 (1H, dd,  $J=9.4, 7.2\text{Hz}$ ), 1.89 (1H, dd,  $J=7.1, 6.6\text{Hz}$ ), 1.57 (1H, dd,  $J=9.5, 6.6\text{Hz}$ ), 1.47 (18H, s).

(4c, トランス体);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.44 (1H, dd,  $J=9.3, 7.8\text{Hz}$ ), 1.83 (1H, dd,  $J=9.3, 5.9\text{Hz}$ ), 1.71 (1H, dd,  $J=7.7, 6.0\text{Hz}$ ), 1.47 (18H, s).

[0080] 実施例54 2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸 tert-ブチル(3a)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(292mg、7.71mmol)をアセトニトリル(1.5mL)に加え懸濁した後、化合物(1a) (シス/トランス=62/38) (500mg、2.57mmol)のアセトニトリル溶液(1.0mL)を加えた。そのままの温度にて、その溶液に塩化コバルト(10mg、0.077mmol)とN, N-ジメチルアセトアミド(14  $\mu\text{l}$ 、0.154mmol)を加えた。添加終了後、室温にて15時間攪拌した。反応終了後、HPLC移動相にて、反応液全量を50mLに希釈し、表題化合物355.7mg (収率86%)を含む溶液を得た。収率は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって決定した(以下、同様)。

HPLC分析条件; カラム: GL-Science Inertsil ODS-3V 4.6-150mm、移動相: pH7.0リン酸緩衝液/アセトニトリル=50/50、流速: 1.0mL/min、検出波長: 220nm。

また、ガスクロマトグラフィー(GS)にて分析の結果、シス/トランス=81/19であった。GS分析条件; 検出器: FDI、カラム: GL-Science NEUTRA BOND-5、30m  $\times$  0.25mm、オーブン温度: 60 $\rightarrow$ 200 $^{\circ}\text{C}$ 、試料気化室温度: 250 $^{\circ}\text{C}$ 、検出部温度: 250 $^{\circ}\text{C}$ 、キャリアーガス: 窒素(80kPa)、水素(60kPa)、空気(50kPa)。

[0081] 比較例15 2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸 tert-ブチル(3a)の製造

N, N-ジメチルアセトアミドを添加せず、かつ化合物(1a)ならびに塩化コバルトを加えた後、実施例54と同様に実施した結果、標題化合物を0.0mg (収率0%)を含む溶液を得た。

[0082] 実施例55 2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸 tert-ブチル(3a)の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(146mg、3.86mmol)をエタノール(1.5mL)



に加え溶解した後、化合物(1a) (シス/トランス=62/38) (500mg、2.57mmol) のエタノール溶液(1.0mL)を加えた。そのままの温度にて、その溶液にジクロロビス(トリフェニルフォスフィン)コバルト(168mg、0.257mmol)を加えた。添加終了後、40℃にて16時間攪拌した。反応終了後、HPLC移動相にて、反応液全量を50mLに希釈し、表題化合物307.9mg(収率75%)を含む溶液を得た。収率は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって決定した。

HPLC分析条件;カラム:GL-Science Inertsil ODS-3V 4.6-150mm、移動相:pH7.0リン酸緩衝液/アセトニトリル=50/50、流速:1.0mL/min、検出波長:220nm。

また、ガスクロマトグラフィー(GS)にて分析の結果、シス/トランス=63/37であった。GS分析条件;検出器:FDI、カラム:GL-Science NEUTRA BOND-5、30m×0.25mm、オーブン温度:60→200℃、試料気化室温度:250℃、検出部温度:250℃、キャリアーガス:窒素(80kPa)、水素(60kPa)、空気(50kPa)。

[0083] 実施例56 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 tert-ブチル(3a)の製造

溶媒にアセトニトリルを用い、かつ化合物(1a)を加えた後、実施例55と同様に実施した結果、標題化合物を152.7mg(収率37%)を含む溶液を得た。ガスクロマトグラフィーの分析の結果、シス/トランス=72/28であった。

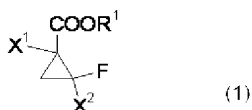
産業上の利用可能性

[0084] 本発明の方法を用いることによって、1位又は2位フッ素原子以外のハロゲン原子を有する2-シクロプロパン-1-カルボン酸エステルの脱ハロゲン化反応の反応時間及び反応収率を従来法に比べて大幅に短縮することができ、特に工業的製法を想定した装置を使用した場合にも短時間で反応を終了させることができる。従って、本発明の方法は、ニューキノロン系抗菌薬剤の合成原料の製造方法として工業的利用が可能である。

## 請求の範囲

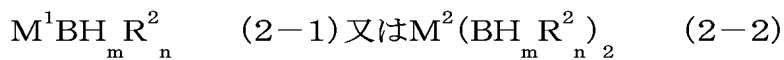
[1] 下記一般式(1):

[化1]



[式中、X<sup>1</sup>は、水素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し;X<sup>2</sup>は、水素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示すが、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は、一方が塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子から選ばれる原子であるときは、他方は水素原子であり、かつX<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は、同時に水素原子とはならない;R<sup>1</sup>は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数2～8のアルケニル基又は炭素数7～26のアラルキル基を示す。]

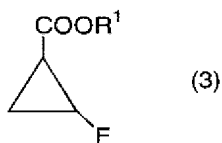
で表わされる化合物に、非プロトン性極性溶媒、並びにホウ素、マグネシウム、アルミニウム、シリコン、スカンジウム、チタン、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、ガリウム、ゲルマニウム、イットリウム、ジルコニウム、銀、カドミウム、インジウム、スズ、アンチモン、ハフニウム、鉛、ビスマス、ランタナム、セリウム及びイットリビウムから選ばれる原子のハロゲン化物並びにこれらの原子のトリフルオロメタンスルホン酸塩(トリフラート)から選ばれる、1又は2以上のルイス酸の存在下に、式(2):



[式中、M<sup>1</sup>はアルカリ金属原子を示し、M<sup>2</sup>はアルカリ土類金属原子又は亜鉛原子を示し;R<sup>2</sup>は水素原子、シアノ基、炭素数1～8のアシルオキシ基又は炭素数1～6のアルコキシ基を示し;mは1～4の整数、nは0～3の整数を示し、かつmとnとの和は4である。]

で表わされる還元剤を反応させることを特徴とする、下記一般式(3):

[化2]



[式中、R<sup>1</sup>は式(1)において定義したとおりである。]

で表わされる化合物の製造方法。

- [2]  $X^1$ が塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、 $X^2$ が水素原子である請求項1記載の製造方法。
- [3]  $X^1$ が水素原子であり、 $X^2$ が塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である請求項1記載の製造方法。
- [4]  $X^1$ が水素原子であり、 $X^2$ が塩素原子である請求項1記載の製造方法。
- [5]  $X^1$ が塩素原子であり、 $X^2$ が水素原子である請求項1記載の製造方法。
- [6]  $R^1$ が炭素数1～8のアルキル基である請求項1から5のいずれか1項に記載の製造方法。
- [7] 炭素数1～8のアルキル基がtert-ブチル基である請求項6記載の製造方法。
- [8] 非プロトン性溶媒が、アミド系溶媒又は環状ウレア系溶媒である請求項1～7のいずれか1項に記載の製造方法。
- [9] 非プロトン性溶媒が、アミド系溶媒である請求項1～7のいずれか1項に記載の製造方法。
- [10] アミド系溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド(DMAc)、及びN-メチル-2-ピロリドンから選ばれる1又は2以上である請求項1～7のいずれか1項に記載の製造方法。
- [11] 非プロトン性極性溶媒が、N, N-ジメチルアセトアミド(DMAc)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)及び1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU)から選ばれる1又は2以上である請求項1～7のいずれか1項に記載の製造方法。
- [12] 非プロトン性極性溶媒が、N, N-ジメチルアセトアミド(DMAc)である請求項1～7のいずれか1項に記載の製造方法。
- [13] ルイス酸が、塩化アルミニウム、塩化シラン、塩化スカンジウム、塩化クロム、塩化マンガン、塩化鉄(II又はIII)、塩化コバルト、塩化ニッケル、塩化銅(I又はII)、塩化ゲルマニウム、塩化ジルコニウム、塩化銀、塩化インジウム、塩化スズ(II)、塩化アンチモン(III)、塩化鉛、塩化ビスマス、三フッ化ホウ素エーテル錯体、スカンジウムトリフラート、銅トリフラート、銀トリフラート、スズトリフラート又はハフニウムトリフラートである請

求項1～12のいずれか1項記載の製造方法。

[14]      ルイス酸が、塩化アルミニウム、塩化鉄(II)、塩化コバルト、塩化鉛、塩化銀又は塩化インジウムである請求項1～12のいずれか1項記載の製造方法。

[15]      還元剤が水素化ホウ素ナトリウムである請求項1～14のいずれか1項記載の製造方法。

[16]      式(3)の化合物がシス配置を有する請求項1～15のいずれか1項記載の製造方法。  
。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006240

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C67/317, 69/74//C07B61/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C67/317, 69/74//C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 6-157418 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.),	1, 2, 5-7, 13-16
Y	03 June, 1994 (03.06.94),	1-7, 13-16
A	Claims; Par. No. [0024] (Family: none)	8-12
Y	WO 95/4712 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.),	1-7, 13-16
A	16 February, 1995 (16.02.95), & JP 7-97353 A & EP 712831 A1 & US 5780669 A	8-12
A	JP 6-65140 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.),	1-16
	08 March, 1994 (08.03.94), (Family: none)	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 June, 2005 (10.06.05)

Date of mailing of the international search report

28 June, 2005 (28.06.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006240

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2004/60851 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 July, 2004 (22.07.04), (Family: none)	1-16

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. <sup>7</sup> C07C67/317, 69/74 // C07B61/00			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. <sup>7</sup> C07C67/317, 69/74 // C07B61/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  CAplus (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	JP 6-157418 A (第一製薬株式会社) 1994. 06. 03, 特許請求の範囲, [0024] (ファミリーなし)	1, 2, 5-7, 13-16	
Y		1-7, 13-16	
A		8-12	
Y	WO 95/4712 A1 (第一製薬株式会社) 1995. 02. 16	1-7, 13-16	
A	& JP 7-97353 A & EP 712831 A1 & US 5780669 A	8-12	
A	JP 6-65140 A (第一製薬株式会社) 1994. 03. 08 (ファミリーなし)	1-16	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 10. 06. 2005		国際調査報告の発送日 28. 6. 2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 松本 直子 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	WO 2004/60851 A1 (第一製薬株式会社) 2004.07.22 (ファミリーなし)	1-16